

---

Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7807819**

Nederland

⑬ NL

---

- ⑤④ **Gesubstitueerde 1-thienyl- en furyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepineverbindingen met o.a. cardiovasculaire activiteit.**
- ⑤① Int.Cl<sup>3</sup>.: C07D405/04, A61K31/55, C07D409/04.
- ⑦① Aanvrager: SmithKline Corporation te Philadelphia, Pennsylvanië, Ver. St. v. Am.
- ⑦④ Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.  
Vereenigde Octrooibureaux  
Nieuwe Parklaan 107  
2587 BP 's-Gravenhage.

---

②① Aanvraag Nr. 7807819.

②② Ingediend 21 juli 1978.

③② --

③③ --

③① --

②③ --

⑥① --

⑥② --

---

④③ Ter inzage gelegd 23 januari 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

VO 5490

Smithkline Corporation,  
PHILADELPHIA, Pennsylvanie, Verenigde Staten van Amerika

Gesubstitueerde 1-thienyl- en furyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepineverbindingen met o.a. cardiovasculaire activiteit.

De uitvinding omvat een nieuwe groep verbindingen die hierdoor worden gekenmerkt dat het 1-thienyl- en 1-furyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinen zijn die 2 hydroxylsubstituenten in de benz-ring van de benzazepine-kern bezitten. Deze nieuwe verbindingen zijn vanwege hun perifere dopaminergische activiteit vooral nuttig als cardiovasculaire middelen. Tevens vertonen zij activiteit bij dierproeven die dienen om d.m.v. activiteit bij de centrale dopamine-receptoren anti-parkinsonisme te voorspellen. In het algemeen kan derhalve worden gezegd dat zij zowel perifere als centrale dopaminergische activiteit bezitten.

De structuren van de verbindingen volgens de uitvinding worden specifiek hierdoor gekenmerkt dat zij een thienyl- of furyl-heteroring op de 1-plaats van het 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinesysteem bezitten. Voorbeelden van deze nieuwe groep verbindingen zijn die welke door de formules (1) worden voorgesteld, waarin:

R = waterstof, fenetyl, benzyl, lager alkanoyl met 1 - 5 koolstofatomen, zoals formyl, acetyl of trifluoracetyl, lager alkyl met 1 - 5 koolstofatomen, hydroxyethyl of lager alkenyl met 3 - 5 koolstofatomen;

R<sub>1</sub> = waterstof, halogeen, trifluormethyl, lager alkylthio, zoals methylthio of ethylthio, trifluormethylthio, methyl of methoxy;

R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> elk waterstof, lager alkyl met 1 - 5 koolstofatomen, lager alkanoyl met 2 - 5 koolstofatomen of, tezamen genomen, methyleen of ethyleen zijn;

R<sub>4</sub> = waterstof, halogeen zoals F, Cl of Br, cyanomethyl, carbomethoxy of methyl en

X = -O- of -S-.

7807819

Uit bovenstaande structuurformules blijkt dat de hetero-ring op zijn 2' (alfa) of 3' (beta) plaats is aangehecht. De substituenten aan de beide hetero-ringen worden slechts beperkt door de regels van de furan- of de thiofeenchemie doch  
 5 vanzelfsprekend zijn ze aan C-atomen gehecht.

De thienylverbindingen genieten de voorkeur, aangezien de furylverbindingen van dit type soms minder actief en giftiger zijn dan de overeenkomstige thienylverbindingen.

Een ondergroep van verbindingen binnen bovenstaande  
 10 hoofdgroep omvat de verbindingen met de formule (1) waarin:

R = waterstof of methyl;

R<sub>1</sub> = waterstof of chloor;

R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> aan elkaar gelijk zijn en waterstof, methyl  
 of acetyl voorstellen;

15 R<sub>4</sub> = waterstof of methyl en

X = S.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen tevens een vierde benzo-substituent, b.v. op de 9-plaats bevatten, doch het is nog nooit gebleken dat deze van biologisch standpunt bezien  
 20 enig voordeel opleveren. De verbindingen waarin R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> hogere alkyl- of alkanoylgroepen zijn of een alkyleenketen vormen zoals de methyleendioxy-bevattende verbindingen op de 7,8-plaatsen alsmede de N-benzyl-, fenetyl- of elkanoylbevettende soortgenoten zijn van groot belang als tussenprodukten. Methyleendioxy-3-  
 25 benzazepinen van een andere groep worden in het Amerikaanse octrooischrift 3 795 683 vermeld.

De farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten die even nuttig zijn als de vrije basen met de formule (1) en die op bekende wijze worden verkregen, worden met behulp van anorganische  
 30 of organische zuren bereid, zoals b.v.: maleïnezuur, fumaarzuur, benzoëzuur, ascorbinezuur, pamoïnezuur, barnsteen zuur, bismethyleen-salicylzuur, methaansulfonzuur, ethaandisulfonzuur, azijnzuur, oxaalzuur, propionzuur, wijnsteen zuur, salicylzuur, citroenzuur, gluconzuur, aspartinezuur, stearinezuur, palmitine-  
 35 zuur, itaconzuur, glycolzuur, p-aminobenzoëzuur, glutaminezuur,

benzeensulfonzuur, waterstofchloride- en waterstofbromidezuur, zwavelzuur, cyclohexylsulfaminezuur, fosfor- en salpeterzuur. De quaternaire zouten omvatten die welke van organische halogeniden zijn bereid, zoals methyljodide, ethyljodide of benzylchloride, methyltosylaat of mesylaat die men aan het basische 3-centrum of aan een reactief thiocentrum vindt. Weliswaar vormen de 1-furylbenzazepinen gemakkelijk zouten met sterke anorganische zuren zoals zwavelzuur of waterstofchloridezuur, doch zulke zouten zijn minder stabiel en moeilijk te zuiveren, om welke reden de 10 furyl-bevattende verbindingen het beste als base of als zout van een organisch of zwak anorganisch zuur kunnen worden toegepast.

Bepaalde 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinen zijn in het Amerikaanse octrooischrift 3 393 192, in het Britse octrooischrift 1 118 688 en in het Zwitserse octrooischrift 15 555 831 beschreven, met inbegrip van algemene bereidingswijzen. Hierin worden echter geen 1-heterogesubstitueerde verbindingen beschreven.

Het zal deskundigen duidelijk zijn dat de verbindingen met de formule (1) in de vorm van diastereoisomeren kunnen voorkomen die in d of l optische isomeren kunnen worden gesplitst. Het splitsen van optische isomeren kan geëcht door gefractioneerde kristallisatie van de zouten van de base of van vaste derivaten daarvan met optisch actieve zuren uit geschikte oplosmiddelen plaatse vinden. Tenzij anders vermeld, worden in deze 20 beschrijving en conclusies alle isomeren, gescheiden of gemengd, bedoeld. Als de isomeren worden gescheiden is meestal één van de isomeren farmacologisch het meest actief, gewoonlijk het d-isomeer.

De verbindingen met de formule (1) waarin R een waterstofatoom is worden in het algemeen uit tussenprodukten met de 30 formule (3) bereid, waarin R = waterstof, lager alkyl, benzyl of lager alkenyl; R<sub>1</sub> en X aan bovenstaande omschrijving voldoen; R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> lager alkyl zijn of tezamen een lagere alkyleengroep vormen en R<sub>4</sub> = waterstof of een chemisch inerte substituent uit 35 bovenbeschreven groep is, d.m.v. een intramoleculaire cyclisatie

die door reactie met een reactiecomponent zoals zwavelzuur alleen of gemengd met geschikte oplosmiddelen zoals trifluorazijnzuur, polyfosforzuur of een dergelijk dehydrateringsmiddel tot stand wordt gebracht.

5                   Gemengde met alkoxygroepen gesubstitueerde verbindingen worden bereid door het juiste heteroarylethylamine-uitgangsmateriaal te kiezen.

10                   De cyclisatie wordt het best zo uitgevoerd dat de methyleendioxy of dimethoxyethere ontstaan, waarna deze ethergroepen desgewenst d.m.v. een mild afsplitsingsmiddel zoals boriumtrichloride voor de methyleendioxy- of tribromide voor de dimethoxyether worden verwijderd.

15                   De heteroarylethylaminen (4) die als uitgangsmaterialen voor deze methode worden gebruikt zijn bekende verbindingen of worden volgens soortgelijke methoden als in de ter toelichting gegeven voorbeelden worden beschreven bereid.

20                   De 6-gesubstitueerde verbindingen worden eventueel bereid door een 7,8-dihydroxy-1-(furyl of triënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine met 2,3-dichloor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon of een dergelijk hydrochinon-oxydatiemiddel tot het 7,8-dion te oxyderen. Dit laat men vervolgens met een chinon-additief middel, een "nucleophilic" reactiemiddel zoals methylmercaptan, trifluormethylmercaptan, waterstofchloride of waterstofbromide (in het geval dat er geen zuurgevoelige groepen  
25                   zijn) in methanol bij ongeveer kamertemperatuur reageren, waardoor de gewenste 6-gesubstitueerde verbinding wordt verkregen.

30                   De 6-broom-bevattende verbinding kan desgewenst in veel gevallen als tussenprodukt voor b.v. de bereiding van 6-chloor of 6-jood soortgenoten of de 6-lithium-tussenprodukten dienen. Laatstgenoemde lithiumverbindingen kan men met een aantal andere gebruikelijke reactiecomponenten laten reageren om 6-substituenten zoals met jood of hexachloorethaan in te voeren om jood of chloor in te voeren.

35                   Om de verbindingen met de formule (1) waarin R hydroxyethyl, lager alkyl of lager alkenyl is te bereiden, worden de

7807819

overeenkomstige benzazepinen waarin R een waterstofatoom is volgens bekende werkwijzen met ethyleenoxide, een reactief lager alkyl halogenide zoals het bromide of chloride of een reactief alkenylhalogenide zoals een allylbromide of chloride gealkyleerd.

5 Voor het bereiden van de produkten waarin  $R_2$  en/of  $R_3$  waterstof zijn doet men er goed aan de reactie met het alkyleringsmiddel met de overeenkomstige met methoxy gesubstitueerde benzazepinen in een inert oplosmiddel zoals methanol of aceton, het liefst bij terugvloeiakoelingtemperatuur en in aanwezigheid van een basisch condeneatiemiddel zoals kaliumhydroxyde  
 10 of kaliumcarbonaat te laten verlopen. Door het aldus verkregen produkt met b.v. boriumtribromide of andere ether-splitsende middelen te behandelen verkrijgt men de actieve met hydroxyl gesubstitueerde benzazepinen. Als een reactief centrum zoals een  
 15 methylthiogroep aanwezig is, dan wordt het quaternaire sulfonium-zout verkregen. Dit kan desgewenst opnieuw in het methylthiozout worden omgezet door het met een keukenzoutoplossing, 1N waterstofbromidezuur of een andere bron van halogeenionen te verwarmen. De 3-methyl soortgenoten vormen een belangrijk onderdeel van de  
 20 uitvinding.

De verbindingen met de formule (1) waarin R een methylgroep is worden geschikt uit 7,8-dimethoxy-gesubstitueerde benzazepinen bereid waarin R een waterstofatoom is door ze met mierenzuur/formaldehyde te laten reageren. Behandeling van het  
 25 aldus verkregen produkt met boortribromide levert de overeenkomstige 7,8-dihydroxy-gesubstitueerde benzazepinen op. Een andere werkwijze voor het bereiden van de belangrijke N-methylverbindingen is de omzetting van de 3-waterstofverbinding in de N-formyl-soortgenoot, waarna deze d.m.v. lithiumaluminiumhydride  
 30 wordt gereduceerd; derhalve een reactie in 2 trappen.

De dialkanoyloxy-derivaten zoals de belangrijke 7,8-diacetoxyverbindingen kunnen ook worden bereid door directe O-acylering van de dihydroxyverbinding waarvan de N-plaats door protonering is geblokkeerd, zoals door toepassing van het  
 35 6-halo-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-



7807819

hydrobromide in trifluorazijnzuur bij omgevingstemperatuur met het anhydride of halogenide. De N of 3-lager alkanoylsoortgenoten in de dihydroxyreeks worden geschikt bereid door N-acylering van het methoxy- of methyleendioxyderivaat gevolgd door afsplitsing van de beschermende groep d.m.v. boortribromide of -chloride. Ook directe N-alkanoylering van de dihydroxyverbindingen onder beheerste omstandigheden is mogelijk door de juiste hoeveelheden in de techniek bekende reactiecomponenten te laten inwerken. Zoals in de toelichtende voorbeelden wordt vermeld kan elke ongewenste O-acylering hydrolyse onder milde omstandigheden nodig maken.

De tussenprodukten met de formule (3) worden geschikt bereid door verwarming van equimolaire hoeveelheden van een epoxyethylthiofeen of furan met een 3,4-dialkoxyfenethylamine dat bekend is of op in de techniek bekende wijze wordt bereid en elk op de juiste wijze zijn gesubstitueerd, welke reactie men al of niet in een inert organisch oplosmiddel zoals tetrahydrofuran kan laten verlopen. Men verwarmt bij voorkeur op een stoombad of bij terugvloei-temperatuur gedurende 12 - 24 uur. Het gewenste ethyleenoxyde wordt geschikt bereid door het hetero-aldehyde met natriumhydride/trimethylsulfonium jodide te laten reageren.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen geschikt worden bereid volgens een naar de mening van aanvraagster oorspronkelijke en tot nu toe in de benzazepine-chemie onbekende reactie (Reactieschema (A) ).

Men laat de 1-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinen met de formule (4) met verbindingen (5) reageren waarin R-R<sub>4</sub> en X aan bovenstaande omschrijving voldoen. Het zal deskundigen duidelijk zijn dat bepaalde verbindingen zoals thiofeen op de plaats naast het hetero-ringlid zullen reageren totdat genoemde plaats is bezet. De methode is b.v. zeer geschikt om 2'-thiënyl-verbindingen te bereiden. Men kan de reactie ook zo laten verlopen dat mengsels van mono- en polygesubstitueerde produkten ontstaan die op bekende wijze kunnen worden gescheiden. Als 1 of beide alfa-plaatsen in de heteroring zijn bezet, dan verloopt de

reactie aan de overblijvende alfa-plaats of op de beta-plaats.

Men kan de reactie ook laten verlopen door van de verbinding met de formule (4) uit te gaan doch i.p.v. een heterocyclische verbinding (5) benzeen dat activerende groepen zoals fenol of anisool bezit toe te passen waardoor gesubstitueerde 1-fenylbenzazepinen worden verkregen. R-R<sub>4</sub> voldoen aan bovenstaande omschrijving doch gemakshalve gebruikt men de 1-hydroxybenzazepinen in de vorm van de diëther (b.v. R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = methyl of, tezamen, methyleen) met of zonder beschermde N of 3-plaats zoals in de techniek bekende N-beschermende groepen, b.v. benzyl of carbobenzoxy waardoor de 3-waterstofverbindingen ontstaan.

Men laat de reactie bij omgevingstemperatuur, b.v. bij kamertemperatuur, gedurende een geschikte tijd, b.v. 1 - 24 uur verlopen. Voor een laboratoriumproef is een nacht bij kamertemperatuur een geschikt tijdsverloop. Als oplosmiddel kiest men (eventueel een overmaat van) een inert organisch oplosmiddel waarin de reactiecomponenten oplosbaar zijn, zoals b.v. trifluorazijnzuur, methyleenchloride, trichlooretheen, chloroform of tetrachloormethaan. Tevens dient minstens 1 equivalent zure katalysator zoals trifluorazijnzuur, zwavelzuur, boriumtrifluor-etheraat, enz. aanwezig te zijn. Bepaalde 1-hydroxy- of alkoxybenzazepinen zijn in de techniek bekend; zie b.v. G. Hazebroucq, Compt. Rend. 257, 923 (1963) (C.A. 59, 12759) of J. Likforman, Compt. Rend. 268, 2340 (1969) (C.A. 71, 61184). De specifieke 1-hydroxy-7,8-dihydroxy-benzazepine-uitgangsmaterialen die hier worden toegepast zijn echter nieuw en worden volgens in de voorbeelden beschreven werkwijzen bereid.

De actieve dopaminergische verbindingen volgens de uitvinding die hier worden toegepast stimuleren perifere dopamine-receptoren; zij vergroten b.v. de dooretroming van bloed door de nieren en verlagen uiteindelijk de bloeddruk. Deze bloedvatenverwijdende activiteit van de benzazepineverbindingen met de formule (1) wordt bij een onder narcose gebrachte hond bepaald. Bij deze farmacologische proef wordt telkens na 5 minuten met steeds toenemende hoeveelheden 3 voudig, te beginnen met 0,1 mcg/kg/min tot en met 810 mcg/kg/min aan onder narcose zijnde normo-



tensieve honden toegediend waarbij de volgende parameters worden bepaald: slagaderlijke bloedstroom door de nieren, slagaderlijke bloedstroom door het ileum, slagaderlijke bloeddruk en aantal hartslagen. De resultaten worden vermeld als percentage verandering, toeneming of afneming, bij piek-respons (vergeleken met de waarden die vóór de toediening van de farmaca waren verkregen), waarbij voor een aanmerkelijke uitwerking de bloedstroom door de nieren (toeneming) en de weerstand in de bloedvaten van de nieren (afneming) ongeveer 10% of meer dient te zijn. De uitwerking op de weerstand in de vaten van de nieren kan uit de verandering in bloedstroom door de nieren en in de bloeddruk in de slagaderen worden berekend. Om het mechanisme vast te stellen wordt nagegaan in hoeverre karakteristieke actieve niervaten-verwijdende verbindingen door bulbo-capnine dat een specifiek blokkeringsmiddel voor dopamine receptoren van de nieren is worden geblokkeerd. Karakteristieke verbindingen met de formule (1) zijn b.v.: 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide dat na op bovenbeschreven wijze te zijn toegediend bij een dosis van 30 mcg/kg de weerstand in de vaten van de nieren met 30% verminderde; 7,8-dimethoxy-1-(5'-methyl-2'-thienyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydroxchloride dat een ED<sub>15</sub> van 2,3 mcg/kg had; 7,8-dihydroxy-1-(3'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide dat een ED<sub>15</sub> van 40 had; en het 5-methyl-2-thiënyl met 50. ED<sub>15</sub> is derhalve de cumulatieve dosis welke bij toediening de weerstand in de vaten van de nieren met 15% doet afnemen. ( $R = \frac{B.P. \text{ in mm/hg}}{B.F. \text{ cm}^3/\text{min}}$ ).

Behalve een vaatverwijdende activiteit op de vaten van de nieren via een dopaminergisch effect, blijken bepaalde benzazopineverbindingen met de formule (1) een zwakke diuretische activiteit te bezitten. Zulk een diuretische activiteit wordt volgens de genormaliseerde met-keukenzout-belaste-rat-methode bepaald. Een te beproeven verbinding wordt i.p. in doses van 10 tot 40 mg/kg toegediend en de parameters die worden bepaald zijn urine-volume (per uur gedurende 3 uren), alsmede het natrium- en het kaliumgehalte. Ook kan men gebruikelijke diuretische



7807819

proeven met honden doen. 7,8-Dihydroxy-1-(2-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide dat bij fosfaat-mannitol honden werd beproefd veroorzaakte een aanmerkelijke toeneming van de plasmastroom in de nieren bij een dosis van slechts  
 5 10 en 20 ug/kg/min. i.v. Soortgelijke resultaten werden bij orale doses van 20 mg/kg bereikt.

De benzazepineverbindingen met de formule (1) vertonen ook een zekere anti-parkinsonisme activiteit als gevolg van centrale dopaminergische activiteit zoals blijkt bij een gewij-  
 10 zigde standaard-farmacologische dierproef die door Ungerstedt et al., in Brain Research 24, 1970, 485-493, wordt beschreven. De werkwijze berust op door farmaca veroorzaakte rotatie van ratten die grote kwetsuren aan 1 zijde van de substantia nigra bezitten. Kort gezegd beruht de proef op de kwantitatieve bepaling  
 15 van rotatief gedrag bij ratten waarbij 6-hydroxydopaminekwetsuren van het nigrostriatale-dopamineeysteem zijn veroorzaakt. Een hersenkwetsuur in de linker substantia nigra heeft tot gevolg dat de dopamine-receptor in het linker staartgedeelte (Engels: caudate) hypersensitief wordt tengevolge de veroorzaakte  
 20 degeneratie van de nigrale cellichamen. Deze kwetsuren vernietigen de bron van het neurotransmitter-dopamine in het caudaat doch laten de caudaat-cellichamen en hun dopamine-receptoren intact. Activering van deze receptoren door farmaca die contralaterale rotatie t.a.v. de gekwetete zijde van de hersenen veroorzaken,  
 25 wordt als maat voor de centrale dopaminergische activiteit van het farmacon gebruikt.

Verbindingen waarvan bekend is dat ze klinisch doeltreffend bij het bestrijden van parkinsonisme zijn, zoals L-dopa en apomorfine, zijn ook doeltreffend t.a.v. de rotatie van ratten.  
 30 Deze verbindingen activeren direct de dopamine-receptoren en veroorzaken een rotatie van de gekwetste rat naar de andere kant.

Rotationele activiteit wordt omschreven als het in staat zijn van een verbinding om na het, meestal intraperitoneaal (i.p.), toedienen, gedurende 2 uur 500 rotaties naar de tegen-  
 35 gestelde zijde te bewerkstelligen. De daarvoor vereiste dosis

wordt de  $RD_{500}$ -waarde genoemd.

Karakteristieke verbindingen met de formule (1) zoals 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide, de 3'-thiënyl en de 5'-methyl-3'-thiënyl soortgenoten blijken bij dierproeven met ratten activiteit te vertonen, i.p. bij 5,5 ( $ED_{500}$ ), 5 (actief) en 1,5 ( $ED_{500}$ ) mg/kg respectievelijk. Voorts veroorzaken de verbindingen slechts in geringe mate emesis of sterotyp gedrag bij doses die bij de draaiproeven met ratten doeltreffend blijken te zijn.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding die dopaminergische activiteit bezitten worden in gebruikelijke doseereenheden bereid door een verbinding met de formule (1), een isomeer of een farmaceutisch aanvaardbaar additiezout daarvan in een niet-giftige hoeveelheid die voldoende is om in een patiënt die een mens of een dier kan zijn de gewenste farmacodynamische activiteit voort te brengen, op bekende wijze met een niet-giftige farmaceutische drager te vermengen. De preparaten bevatten bij voorkeur het actieve bestanddeel in een actieve doch ongiftige hoeveelheid die tussen ongeveer 25 mg en ongeveer 500 mg actief bestanddeel per doseereenheid ligt doch deze hoeveelheid hangt van de gewenste specifieke biologische activiteit en van de toestand van de patiënt af. Voor het stimuleren van centrale dopamine receptoren zijn in het algemeen kleinere doses nodig dan voor perifere receptoren. De doseereenheden worden 1 - 5 keer per dag toegediend.

Het farmaceutische vehiculum kan b.v. een vaste stof of een vloeistof zijn. Voorbeelden van geschikte vaste vehicula zijn lactose, terra alba, sucrose, talk, gelatine, agar, pectine, acacia, magnesiumstearaat, stearinezuur e.d. Voorbeelden van vloeibare vehicula zijn siroop, aardnotenolie, olijfolie, water e.d. Het vehiculum of excipiëns kan ook een bekend materiaal bevatten dat de afgifte van de actieve verbinding vertraagt, zoals glycerylmonostearaat of glyceryl distearaat, die als zodanig of tezamen met was of paraffine kunnen worden toegevoegd.

Men kan een groot aantal farmaceutische vormen toe-

7807819

passen: Wordt b.v. een vast vehiculum voor orale toediening toegepast, dan kan het preperaat tot tabletten worden verwerkt, in poeder of korrelvorm in een harde gelatinecapsule worden gebracht of de vorm van een artsenijtabletje of een ruitje hebben. De hoeveelheid vast vehiculum kan zeer verschillend zijn doch is bij voorkeur 25 mg - 1 g. Past men een vloeibaar vehiculum toe dan komt een siroop, emulsie, zachte-gelatine-capsule, steriel injectievloeistof in b.v. een ampul of een al of niet waterhoudende vloeibare suspensie in aanmerking.

De farmaceutische preparaten worden op gebruikelijke wijze door mengen, korrelen en indien nodig samenpersen, of mengen en oplossen van de bestanddelen bereid, waardoor het eindprodukt wordt verkregen.

De methode voor het opwekken van dopamineergische activiteit volgens de uitvinding omvat het inwendig toedienen aan een patiënt die deze activiteit nodig heeft van een verbinding met de formule (1) of een farmaceutisch aanvaardbaar zuur-additiezout daarvan, gewoonlijk in combinatie met een farmaceutisch vehiculum, in een niet-giftige hoeveelheid die voldoende is om genoemde bovenbeschreven activiteit te ontplooien. Men kan de preparaten op elke wijze toedienen die er toe leidt dat de actieve verbinding bij de te stimuleren dopamine receptoren terecht komt, zoals b.v. oraal of parenteraal, hoewel aan de orale toediening de voorkeur wordt gegeven. Men doet er goed een aantal keren gelijke doses toe te dienen, zoals b.v. 2 of 3 keer daags waarbij per dag ongeveer 50 mg - ongeveer 2 g wordt toegediend. Bij toepassing van bovenbeschreven methode wordt met een minimum aan nevenverschijnselen bloeddrukverlagende, diuretische of parkinsonverschijnselen-bestrijdende activiteit ontplooid.

Onderstaande voorbeelden dienen uitsluitend om bereiding en toepassing van de verschijnselen van de uitvinding toe te lichten. Deskundigen kunnen zelf variaties op deze voorbeelden bedenken.

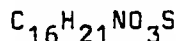
7807819

VOORBEELD I

Men roerde 4,84 g natriumhydride (57% dispersie in minerale olie), nadat dit met hexaan was uitgewassen om de olie te verwijderen, werd in 70 cm<sup>3</sup> droog dimethylsulfoxyde geroerd en  
 5 1 uur onder een argonatmosfeer op 65 - 68°C verwarmd. Daardoor werd een heldere groenachtige oplossing verkregen. De warmtebron werd verwijderd en er werd 75 cm<sup>3</sup> droog tetrahydrofuran toegevoegd. De aldus verkregen oplossing werd in een methanol/ijsbad tot 5°C  
 10 gekoeld waarna in ongeveer 5 minuten 19 g (93 mol) trimethylfulsoniumjodide in 100 cm<sup>3</sup> droog dimethylsulfoxyde werd toegevoegd. Nadat alles was toegevoegd werd het reactiemengsel nog eens 5 minuten geroerd.

Men voegde langzaam een oplossing van 10,4 g (93 mmol) 2-thiofeencarboxaldehyde in 120 cm<sup>3</sup> tetrahydrofuran toe terwijl  
 15 het reactiemengsel op 0°C tot -5°C werd gehouden. Toen alles was toegevoegd werd het mengsel nog 5 minuten en vervolgens 1 uur bij kamertemperatuur geroerd, waarna het met 500 cm<sup>3</sup> ijswater werd verdund en 4 keer met ether werd geëxtraheerd. De samengevoegde extracten werden met verzadigde keukenzoutoplossing uitgewassen en gedroogd. Door verwijdering van droogmiddel en oplosmiddel werd 10,1 g ruw 2-epoxyethylthiofeen (een geelachtige vloeistof) verkregen die bij vacuumdestillatie 8,1 g (69%) lichtgele vloeistof (kookpunt 0,15 mm, 43 - 5°C) opleverde.

Een mengsel van 11,6 g (64 mmol) homoveratrylamine en  
 25 8,1 g (64 mmol) 2-epoxyethylthiofeen werd onder roeren een nacht onder argon op 100°C verwarmd. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur afgekoeld en in een silica-kolom (700 g) aan chromatografie onderworpen en met benzeen/ethylacetaat geëluëerd. Op deze wijze werd het gewenste produkt van zijn isomeer gescheiden.  
 30 Door herkristallisatie uit ethylacetaat/hexaan werd 3,6 g (18,4%) zuiver N-(beta-hydroxy-beta-2-thiënyl)ethylhomoveratrylamine met een smp. van 102°C verkregen.



Berekend: 62,51% C; 6,89% H; 4,56% N

Gevonden: 62,36% C; 6,69% H; 4,51% N

7807819

3,6 g (11,8 mmol) N-(beta-hydroxy-beta-2-thiënyl)-ethylhomoveratrylamine werd opgelost in een mengsel van 36 cm<sup>3</sup> azijnzuur en 18 cm<sup>3</sup> geconc. waterstofchloridezuur. De aldus verkregen oplossing werd 3 uur onder terugvloeiokoeling gekookt.

5 Het reactiemengsel werd onder verminderde druk ingedampt tot een bruin residu dat vervolgens in een 5% 's natriumcarbonaatoplossing werd gesuspenderd en grondig met ethylacetaat geëxtraheerd. De extracten werden samengevoegd, 1 keer met verzadigde keukenzoutoplossing uitgewassen en gedroogd. Door droogmiddel en oplossing te verwijderen verkreeg men 3,3 g van een dik olieachtig residu (96% rendement); 1-(2'-thiënyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine.

10

De hierboven beschreven werkwijze is de basismethode voor het bereiden van de verbinding volgens de uitvinding. Andere kunnen worden bereid door equivalente hoeveelheden van de in 15 genoemde reactie toegepaste 2'-thiënyl reactiecomponenten door het juiste heterocyclische carboxaldehyde of ethylepoxyde te vervangen.

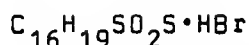
Deze verbinding kan ook worden bereid door 8,9 g (40 mmol) 1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine met 5 cm<sup>3</sup> thiofeen in 45 cm<sup>3</sup> trifluorazijnzuur een nacht bij kamertemperatuur onder argon te behandelen. Nadat de vluchtige bestanddelen d.m.v. een stripbehandeling waren verwijderd werd het residu in 250 cm<sup>3</sup> 3N waterstofchloridezuur opgelost. Deze zure oplossing werd grondig met ether uitgewaas, 25 met geconc. ammonia alkalisch gemaakt en 3 keer met ethylacetaat geëxtraheerd. De extracten werden samengevoegd, 1 keer met geconc. keukenzoutoplossing uitgewassen en met watervrij kaliumcarbonaat gedroogd. Door droogmiddel en oploemiddel te verwijderen verkreeg men 9,2 g van de gewenste base in de vorm van een olieachtig residu (81%).

30

Een monster van dit olieachtige residu werd in ethyl-ether opgelost waarna een oplossing van waterstofbromide in ether werd toegevoegd. Er werd een gebroken-wit neerslag verkregen. Door herkristallisatie uit methanol/ethylacetaat werd

35

het zuivere hydrobromide met een smp. van 215°C verkregen.



Berekend: 51,90% C; 5,44% H; 3,78% N

Gevonden: 52,10% C; 5,58% H; 3,65% N

## 5 VOORBEELD II

3,5 g (12 mmol) 1-(2'-thiënyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine opgelost in 60 cm<sup>3</sup> methyleenchloride werd d.m.v. een methanol/ijs bad tot -12°C afgekoeld waarna druppelsgewijs 6 cm<sup>3</sup> (62 mmol) boriumtribromide werd toegevoegd.

10 De aldus verkregen oplossing werd 1,5 uur bij kamertemperatuur geroerd en werd vervolgens onder verminderde druk tot een bruin residu ingedampt. Het residu werd in ijs gekoeld en langzaam met methanol behandeld. De methanol werd bij kamertemperatuur onder verminderde druk verdampt. Het residu werd nogmaals met methanol  
15 behandeld en in een warmwaterbad van 50°C onder verminderde druk aan een stripbehandeling onderworpen. Deze behandeling werd 3 keer herhaald. Het eindresidu werd op een silica-kolom die met een 9:1 mengsel van chloroform/ethanol werd geëluëerd aan chromatografie onderworpen of in water opgelost, eventueel  
20 onopgelost materiaal werd afgefiltreerd en het waterhoudende filtraat werd aan vriesdroging onderworpen, hetgeen zuiver 1-(2'-thiënyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-1H-benzazepine hydrobromidezout, smp. 239-40° (ontleding), rendement ongeveer 70%, opleverde.



Berekend: 49,13% C; 4,71% H; 4,09% N; 9,37% S

Gevonden: 48,91% C; 4,59% H; 4,10% N; 9,10% S

Men verkrijgt de vrije base door het zout in een minimale hoeveelheid water op te lossen en langzaam een 5% natriumbicarbonaat oplossing toe te voegen tot de base zich  
30 afscheidt.

VOORBEELD III

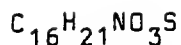
3-Thiofeencarboxaldehyde werd volgens een uit de literatuur bekende werkwijze (Org. Syn. Coll. Vol. IV blz. 918-9) uit 3-thenylbromide bereid dat op zijn beurt weer volgens een  
 5 uit de literatuur bekende werkwijze (Org. Syn. Coll. Vol. IV, blz. 921-3) uit 3-methylthiofeen was verkregen.

Men roerde 11,7 g (0,28 mol) natriumhydride (57%<sup>s</sup> dispersie in minerale olie die ter verwijdering van de olie met hexaan was uitgewassen) gedurende 2 uur bij 60 - 65°C onder een  
 10 argonatmosfeer met droog dimethyleulfoxyde (196 cm<sup>3</sup>). Het mengsel werd met 196 cm<sup>3</sup> droog tetrahydrofuran verdund en tot -5°C afgekoeld, waarna 57,12 g trimethylsulfoniumjodide (0,28 mol) in 196 cm<sup>3</sup> droog dimethylsulfoxyde in een zodanig tempo werd toegevoegd dat de temperatuur van het reactiemengsel niet boven  
 15 0°C kwam. Nadat alles was toegevoegd werd nog 1 minuut geroerd, waarna 13,4 g (0,12 mol) 3-thiofeencarboxaldehyde in 84 cm<sup>3</sup> tetrahydrofuran werd toegevoegd. Het methanol/ijs bad werd verwijderd waarna men het reactiemengsel 1,5 uur op kamertemperatuur hield, het vervolgens met 1,1 ijswater verdunde en met ether  
 20 extraheerde. De extracten werden samengevoegd, met een verzadigde natriumchloride-oplossing uitgewassen en met watervrij natriumsulfaat gedroogd. Door droogmiddel en oploemiddel te verwijderen werd 16,5 g ruw 3-epoxyethylthiofeen verkregen. Aangezien de spectrale waarden (infrarood = ir en kernmagnetische resonantie =  
 25 nmr) bevredigend waren werd de epoxyverbinding gebruikt zonder verder te worden gezuiverd.

Men verwarmde een mengsel van 39,8 g (0,22 mol) homoveratrylamine en 24,8 g (0,195 mol) 3-epoxyethylthiofeen een nacht onder roeren op 100°C. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur afgekoeld en met 5%<sup>s</sup> ethylacetaat in petroleumether  
 30 geroerd. De oplossing werd afgeschonken en de kristallen werden nog 2 keer met hetzelfde mengsel van oploemiddelen uitgewassen waardoor N-(beta-hydroxy-beta-3'-thiënyl) ethylhomoveratrylamine werd verkregen. Na herkristallisatie uit ethylacetaat werd  
 35 21,5 g zuiver produkt met een sm.p. van 113 - 4°C (rendement 36%)



verkregen.



Berekend: 62,51% C; 6,89% H; 4,56% N

Gevonden: 61,87% C; 6,92% H; 4,65% N

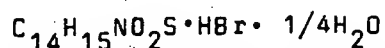
5 Men loste 9,2 g (30 mmol) N-(beta-hydroxy-beta-3-thiënyl)-ethylhomoveratrylamine in 92 cm<sup>3</sup> azijnzuur en 46 cm<sup>3</sup> geconcentreerd waterstofchloride op. Het mengsel werd 3 uur onder terugvloeiokoeling gekookt en onder verminderde druk tot een bruin residu gestript, dat vervolgens met 5% 's carbonaatoplossing werd  
10 behandeld en met ethylacetaat werd geëxtraheerd. De organische extrakten werden samengevoegd, twee keer met keukenzoutoplossing uitgewassen en boven watervrij natriumsulfaat gedroogd. Door droogmiddel en oplosmiddel te verwijderen werd 8,7 g dik olieachtig residu (rendement 99%) 1-(3'-thiënyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine verkregen.  
15

Een monster van deze vrije base werd in methanol opgelost, waarna men etherisch waterstofchloride toevoegde totdat een en ander zuur was. Deze zure oplossing werd drooggedampt. Door herkristallisatie uit methanol-ethylacetaat verkreeg men het  
20 zuivere hydrochloridezout (smp. 178°).

Men koelde 5,25 g (18 mmol) 1-(3'-thiënyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-1H-benzazepine, opgelost in 90 cm<sup>3</sup> methyleenchloride d.m.v. een methanol/ijsbad tot -12° af en voegde druppelsgewijs 9 cm<sup>3</sup> boriumtribromide (93 mmol) toe. Men  
25 liet de verkregen oplossing 1½ uur op kamertemperatuur komen. Het oplosmiddel werd door strippen verwijderd, hetgeen een bruin residu opleverde, dat werd afgekoeld en zorgvuldig met methanol behandeld. De methanol werd onder verminderde druk afgedampt en het verkregen residu werd nogmaals met methanol behandeld en bij  
30 50° gestript. Deze behandeling werd driemaal herhaald, waardoor men 4,2 g ruw 1-(3'-thiënyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-1H-benzazepine hydrobromide verkreeg. Dit werd verder door chromatografie op silica gezuiverd, met 9:1 chloroform:methanol geëluëerd en opgelost in water, met houtskool behandeld en  
35 gefiltreerd. Door het filtraat aan vriesdroging te onderwerpen

7807819

verkreëg men 2,8 g roodachtig-geel gekleurd amorf poeder (smp. 254-6° ontl.).



Berekend: 46,10% C; 5,11% H; 3,84% N; 8,73% S

5

Gevonden: 45,84% C; 4,89% H; 3,68% N; 8,39% S

#### VOORBEELD IV

Men voegt aan 181 g (1 mol) homoveratrylamine in 1 liter ethanol 117 g (1,1 mol) benzaldehyde toe. Het mengsel werd 15 minuten bij kamertemperatuur geroerd. Daarna werd langzaam een oplossing van 100 g kaliumborohydride in 500 cm<sup>3</sup> koud water toegevoegd, terwijl de oplossing door van buitenaf te koelen in de buurt van kamertemperatuur werd gehouden. Toen de hydride-oplossing geheel was toegevoegd, werd het reactiemengsel 5 uur geroerd, vervolgens gekoeld en met 6N waterstofchloridezuur aangezuurd. Door verder tot 0° af te koelen, sloeg het N-benzyl homoveratrylamine hydrochloridezout neer, dat door filtreren werd verzameld. Het ruwe produkt werd uit ethanol herkristalliseerd (smp. 204-6°).

Men suspendeerde 44 gram (0,143 mol) van het N-benzyl-homoveratrylamine hydrochloridezout in 440 cm<sup>3</sup> droog dimethylformamide. Hieraan voegde men 100 g (0,725 mol) poedervormig watervrij kaliumcarbonaat en 29 g (0,17 mol) broomecetaldehyde dimethylacetaal toe. Men liet het reactiemengsel onder roeren 20 - 24 uur onder argon onder terugvloeiokoeling koken. Daarna werden de zouten door filtreren verwijderd en werd het filtraat onder verminderde druk ingedampt, waardoor een donkerbruine olie werd verkregen. Deze werd in een mengsel van water en ethylacetaat opgelost, waarna de lagen werden gescheiden. De waterlaag werd grondig met ethylacetaat geëxtraheerd. De samengevoegde organische lagen werden nog eens met een zoutoplossing uitgewassen, gedroogd en het oplosmiddel werd verdampt, hetgeen 46 g ruw produkt opleverde (bruine stroop, rendement 90%). Door chromatografie verkreëg men 64% zuiver N-benzyl-N-(beta-3,4-dimethoxyfenyl)ethylaminoacetaldehyde dimethylacetaal.

Men loste 24 g dimethylacetaal in 240 cm<sup>3</sup> geconcentreerd HC1:HOAc:H<sub>2</sub>O (verhouding 3:2:1) op en liet een en ander een nacht bij kamertemperatuur staan. Vervolgens werd dit in 1 liter ijswater gegoten, door toevoegen van geconcentreerde ammoniak tot pH 8 basisch gemaakt en met ethylacetaat geëxtraheerd. De extracten werden samengevoegd, nog eens met een verzadigde zoutoplossing uitgewassen en boven watervrij natriumsulfaat gedroogd. Door het droogmiddel en het oplosmiddel te verwijderen verkreeg men 19,5 g ruw produkt (rendement 92%).

Bij chromatografie op een silicakolom verkreeg men zuiver N-benzyl-1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in een rendement van 51%. Het oliehoudende produkt kon uit ethylacetaat-hexaan worden herkristalliseerd.

Bovenstaande uitvoerig beschreven "dimethylacetaal"-reactie is een andere algemene methode die voor het bereiden van verschillende 1-hydroxybenzazepine-tussenprodukten volgens de uitvinding kan worden gebruikt, met als uitgangsmaterialen verschillende gesubstitueerde N-lagere alkyl- of fenylalkylhomoveratrylaminen, in het bijzonder de N-methyl-, N-benzyl- of N-fenethylhomoveratrylaminen. De reactie verloopt blijkbaar niet met de N-H aminen. De N-benzylverbindingen worden het meest algemeen gebruikt, omdat de beschermende groep gemakkelijk kan worden verwijderd, hetgeen hieronder wordt beschreven.

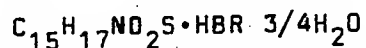
Men loste 1,1 gram van het zuivere N-benzyl-1-hydroxyl benzazepine in 50 cm<sup>3</sup> methanol op en voegde 220 mg 10%'s palladium op houtskool, bevochtigd met butanol toe. De oplossing werd 4 uur onder waterstof bij 2,8 atm. geschud. De katalysator werd door filtreren verwijderd en het filtraat werd onder verminderde druk ingedampt, hetgeen een enigszins gele siroop opleverde die uit ethylacetaat werd gekristalliseerd. Herkristallisatie uit acetonitrile (smp. 153-4<sup>o</sup>) leverde zuiver 1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine een nieuwe sleutelverbinding op.

Men loste 8,9 gram (40 mmol) 1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine en 2,5 cm<sup>3</sup> 2-methyl-thiofeen

in 45 cm<sup>3</sup> trifluorazijnzuur op. Men liet het reactiemengsel een nacht bij kamertemperatuur staan, dampt het onder verminderde druk tot een oliehoudend residu in, dat in 250 cm<sup>3</sup> 3N waterstof-chloridezuur werd opgelost. De zure oplossing werd grondig met ether uitgewassen, met geconcentreerde ammoniak basisch gemaakt en tenslotte met ethylacetaat geëxtraheerd. De organische extracten werden samengevoegd, met een verzadigde zoutoplossing uitgewassen en boven waterdrijf natriumeulfaat gedroogd. Door droogmiddel en oploemiddel te verwijderen verkreeg men 10,1 g 1-(5'-methyl-2'-thiënyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in de vorm van een olie (83,3%); smp. (HC1) 227-228°. Op dezelfde wijze worden 1-(2'-thiënyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine en 1-(2'-furyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine met thiofeen, 2-broomthiofeen en furan bereid.

#### VOORBEELD V

Men loste 4,6 gram (15 mmol) 1-(5'-methyl-2'-thiënyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-1H-benzazepine in 45 cm<sup>3</sup> methyleenchloride onder argon op, de oplossing werd door een methanol-ijsbad tot -12° afgekoeld, waarna langzaam 78 cm<sup>3</sup> boriumtrifluoride in methyleenchloride (1 g/5 cm<sup>3</sup>) werd toegevoegd. De verkregen donkerbruine oplossing liet men in een uur op kamertemperatuur komen, waarna zij onder verminderde druk tot een bruin residu werd ingedampt. Dit werd tot 0° afgekoeld, men voegde langzaam methanol toe en dampte in. Een en ander werd vijfmaal herhaald, waarna het verkregen bruine gom in water werd opgelost en door een "Supercel"-kueeen werd gefiltreerd. Het filtraat werd aan vriesdroging onderworpen, waardoor men een geelachtig poeder verkreeg dat door chromatografie op silicagel werd gezuiverd. Door elutie met 9:1 chloroform-methanol verkreeg men 2,4 g zuiver 1-(5'-methyl-2'-thiënyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide (smp. 169° ontl.).



Berekend: 48,72% C; 4,91% H; 3,78% N

Gevonden: 48,86% C; 4,84% H; 3,87% N

Op gelijke wijze worden de 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl), (5'-broom-2'-thiënyl) en (2'-furyl) congenen uit de 7,8-dimethoxy-verbindingen van voorbeeld IV bereid.

#### VOORBEELD VI

5 Een mengsel van 10,2 g (0,056 mol) homoveratrylamine en 5,9 g (0,053 mol) 2-epoxyethylfuran werd bereid, een nacht op een stoombad verwarmd en op de in voorbeeld I beschreven wijze opge-  
 werkt, waardoor N-(beta-hydroxy-beta-2'-furyl)ethylhomoveratryl-  
 amine in de vorm van een kristallijn vast materiaal werd verkregen  
 10 dat uit ethylacetaat-petroleumether (smp. 90°) werd herkristal-  
 liseerd.

De furylaminoalcohol (2,9 g) werd een nacht bij kamer-  
 temperatuur in 30 cm<sup>3</sup> trifluorazijnzuur gecycliseerd. Het zwarte  
 mengsel werd in 20 cm<sup>3</sup> ammoniumhydroxyde/300 cm<sup>3</sup> ijs en 40 cm<sup>3</sup>  
 15 ethylacetaat gegoten, waarna nog meer ammoniak werd toegevoegd  
 tot de pH 9 was. De samengevoegde organische laag en opeenvolgende  
 extracten werden met een zoutoplossing uitgewassen en boven water-  
 vrij natriumsulfaat gedroogd. Door het oplosmiddel in vacuo te  
 verdampen nadat het droogmiddel was verwijderd verkreeg men 2,51 g  
 20 van een oliehoudend produkt 1-(2'-furyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-  
 tetrahydro-1H-3-benzazepine. Dit materiaal is gelijk aan het-  
 zelfde produkt dat door katalytisch hydrogeneren van het  
 N-benzyl derivaat (voorbeelden VII en VIII) met palladium-op-  
 houtskool in methanol bij 50° werd verkregen.

#### 25 VOORBEELD VII

Een oplossing van 20,1 g (64 mmol) 1-hydroxy-N-benzyl-  
 7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in 130 cm<sup>3</sup>  
 methyleenchloride werd met 14 g (0,2 mol) furan en 16 cm<sup>3</sup>  
 etherisch boriumtrifluoride behandeld. Nadat het reactiemengsel  
 30 een nacht bij kamertemperatuur had gestaan, werd het met gecon-  
 centreerd ammoniumhydroxyde en ijs geroerd. De methyleenchloride-  
 fase werd afgescheiden en met 1 M fosforzuur geëxtraheerd. De zure  
 extracten werden neutraal gemaakt en met ethylacetaat geëxtra-

heerd. De gedroogde extracten werden tot 19,8 g ruw produkt  
 1-(2'-furyl)-3-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-  
 benzazepine<sup>7</sup> ingedampt, dat door chromatografie op silica werd  
 gezuiverd.

# 5 VOORBEELD VIII

Het volgens voorbeeld VII bereide N-benzylprodukt  
 (14,2 g, 0,12 mol) in methyleenchloride liet men met 145 cm<sup>3</sup>  
 borium tribromide-methyleenchloride (1 g/5 cm<sup>3</sup>) 1,25 uur bij  
 kamertemperatuur reageren. Het gewenste 1-(2'-furyl)-3-benzyl-  
 10 7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine werd op boven-  
 beschreven wijze geïsoleerd. Deze verbinding werd op de in voor-  
 beeld VI beschreven wijze door hydrogenolyse gedebenzyleerd,  
 waardoor 1-(2'-furyl)-3-benzyl-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-  
 1H-3-benzazepine als bovenbeschreven werd geïsoleerd. Deze  
 15 verbinding werd op de in voorbeeld VI beschreven wijze door  
 hydrogenolyse gedebenzyleerd waardoor 1-(2'-furyl)-7,8-dihydroxy-  
 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine werd verkregen. Het hemi-  
 fumaratzout werd in methanol bereid en uit water herkristalli-  
 seerd (smp. 267° ontl.).

20 
$$C_{14}H_{15}NO_3 \cdot 1/2 C_4H_4O_4 \cdot 1/4 H_2O$$
  
 Berekend: 62,43% C; 5,73% H; 4,56% N  
 Gevonden: 62,78% C; 6,14% H; 4,52% N

# VOORBEELD IX

Men liet drie oplossingen, elk bestaande uit 0,31 g  
 25 (1 mmol) 2-hydroxy-3-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
 3-benzazepine in 2 cm<sup>3</sup> methyleenchloride dat boriumtrifluoride-  
 etheraat bevatte, een nacht bij kamertemperatuur met een overmaat  
 furan, 2-methylfuran en 2-cyanomethylfuran reageren. Elke oplos-  
 sing werd in een ammoniakoplossing afgeschrikt, geïsoleerd en  
 30 naar silicagel overgebracht. Bij dunne-laagchromatografie op  
 silicagel met cyclohexaanethylacetaat (7:3) werden R<sub>F</sub>-waarden van  
 resp. 0,68, 0,70 en 0,43 gevonden, terwijl die van het uitgangs-  
 materiaal 0,14 was. Dit zijn de 2'-furyl-, 5'-methyl-2'-furyl-

en 5'-cyanomethyl-2'-furylcongeneren die naar keus op de beschreven wijze kunnen worden gedebenzyleerd en gedemethyleerd, waardoor 1-(2'-furyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, de methylfuryl- en cyanomethylfurylcongeneren worden  
5 verkregen.

Wanneer men deze reactie met 1-hydroxy-3-methyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (op de in voorbeeld IV beschreven wijze uit N-methylhomoveratrylamine bereid) en 2-methylthiofeen herhaalt verkrijgt men 1-(5'-methyl-2'-thiënyl)-  
10 3-methyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine. Door op bovenbeschreven wijze te demethyleren verkrijgt men 1-(5'-methyl-2'-thiënyl)-3-methyl-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide.

#### VOORBEELD X

Men liet een mengsel van 7,9 g (25,2 mmol) 1-hydroxy-3-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, 6,35 g (50,4 mmol) methylfuroaat en 6,2 cm<sup>3</sup> (50,4 mmol) boriumtrifluoride etheraat 1½ uur bij kamertemperatuur reageren. Men  
voegde nog 3,1 cm<sup>3</sup> trifluoride toe waarna men een en ander een  
20 nacht bij kamertemperatuur liet staan. Het produkt 1-(5'-carbo-methoxy-2'-furyl)-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine werd volgens de in de vorige voorbeelden toegepaste methodes geïsoleerd en gezuiverd. Dit materiaal werd tot de  
7,8-dihydroxy verbinding gedemethyleerd en gedebenzyleerd als  
25 bovenbeschreven, hetgeen 1-(5'-carbomethoxy-2'-furyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hemifumaraat hydraat, smpt. 198-200° (ontl.) opleverde.

#### VOORBEELD XI

Door op de in voorbeeld I beschreven wijze 2-chloor-3,4-dimethoxyfenylethylamine, 2-fluor-3,4-dimethoxyfenylethylamine  
30 of 2-trifluormethyl-3,4-dimethoxyfenylethylamine (bereid via 2-trifluormethyl-3,4-dimethoxytolueen) in een stoichiometrische hoeveelheid met 2-epoxyethylthiofeen te laten reageren verkrijgt

men 2-chloor-1-(2'-thiënyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-  
1H-3-benzazepine, 6-fluor-1-(2'-thiënyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-  
tetrahydro-1H-3-benzazepine en 6-trifluormethyl-1-(2'-thiënyl)-  
7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine via de 7,8-  
dimethylethers daarvan.

#### VOORBEELD XII

Men lost een mengsel van 4,5 g 6-chloor-7,8-dimethoxy-  
1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, 0,02 cm<sup>3</sup>  
n-butylbromide en 0,02 mol kaliumhydroxyde in 120 cm<sup>3</sup> droge  
methanol op en laat dit 48 uur onder terugvloei-koeling koken.  
Het reactiemengsel wordt drooggedampt, in ethylacetaat opgenomen  
en gefiltreerd om anorganische zouten te verwijderen. Het filtraat  
wordt met water uitgewaesen, gedroogd en ingedampt hetgeen  
3-n-butyl-6-chloor-7,8-dimethoxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetra-  
hydro-1H-3-benzazepine oplevert.

Het 3-n-butyl benzazepine (0,01 mol) wordt in 120 cm<sup>3</sup>  
droog methyleenchloride opgelost, waarna druppelsgewijs bij -10°  
0,032 mol boriumtribromide wordt toegevoegd. De oplossing wordt  
tot kamertemperatuur verwarmd en 2 uur geroerd. De overmaat  
boriumtribromide wordt door druppelsgewijs onder koelen met ijs  
toevoegen van methanol vernietigd. Men laat de koude oplossing  
om het waterstofbromide te verwijderen onder terugvloei-koeling  
koken, waarna wordt ingedampt. Het residu wordt onder terugvloei-  
koeling 2 uur met een zoutoplossing behandeld, waardoor  
3-n-butyl-6-chloor-7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetra-  
hydro-1H-3-benzazepine hydrobromide wordt verkregen.

Men paet bovenbeschreven N-alkyleringsmethode toe, doch  
gebruikt 7,8-dimethoxy-1-(5'-methyl-2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetra-  
hydro-1H-3-benzazepine als uitgangsverbinding en verkrijgt de  
N-allyl-, N-fenethyl-, N-butyl-, N-amyl of N-2,2-dimethylallyl-  
derivaten. Hydrolyse van de methoxygroepen als bovenbeschreven  
levert de actieve 7,8-dihydroxyverbindingen op.



VOORBEELD XIII

Men suspendeert 3,9 g 7,8-dihydroxy-1-(3'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in 25 cm<sup>3</sup> aceton en voegt 0,7 g (0,016 mol, 10% overmaat) ethyleenoxyde toe. Het mengsel wordt naar een drukkolf overgebracht en ongeveer 40 uur bij omgevingstemperatuur geroerd. Daarna wordt het reactiemengsel 30 minuten op 60-80°C verwarmd, afgekoeld en gefiltreerd. Door het filtraat in te dampen verkrijgt men een vast materiaal dat in ethylacetaat wordt opgenomen en nogmaals met ether neergeslagen. Het aldus verkregen vaste materiaal wordt in ethanol opgelost en met etherisch waterstofchloride behandeld, hetgeen 7,8-dihydroxy-3-(2-hydroxy-ethyl)-1-(3'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride oplevert.

VOORBEELD XIV

Men lost 4,0 g 3-benzyl-7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (bereid uit het 3-ongesubstitueerde benzazepine door een reactie met benzylbromide bij aanwezigheid van kaliumcarbonaat) in 50 cm<sup>3</sup> azijnzuuranhydride op, waarna de oplossing een uur op een stoombad wordt verwarmd. Het reactiemengsel wordt afgekoeld, men voegt ijswater toe en dampt de oplossing droog. Het residu wordt met ethylacetaat fijngewreven, de oplossing met water uitgewassen, gedroogd en het oplosmiddel wordt in vacuo verwijderd waardoor een olie overblijft. Deze wordt in ether opgelost, waarna etherisch waterstofchloride wordt toegevoegd en 3-benzyl-7,8-diacetoxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride neerslaat.

Men lost 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide (10 g) in trifluorazijnzuur op, waarna men een en ander 1 - 2 uur bij kamertemperatuur met een stoechiometrische hoeveelheid acetylbromide laat reageren. Het reactiemengsel wordt ingedampt, waarna het residu in ether-i-propanol wordt fijngewreven, hetgeen het gewenste diacetoxy-derivaat oplevert.

Wanneer men andere alkanoylanhydriden of chloriden

gebruikt verkrijgt men verschillende 7,8-alkanoylderivaten zoals de diacetoxy derivaten van 2'-furyl-, 5'-methyl-2'-furyl-, 5'-cyanomethyl-, 3'-thiënyl-, 5'-methyl-2'-thiënyl-, en 5'-broom-2'-thiënyl-verbindingen.

#### 5 VOORBEELD XV

7,8-Dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (5 g) wordt in 500 cm<sup>3</sup> benzeen gesuspendeerd. Men voegt snel druppelsgewijs 15 g trifluorazijnzuuranhydride toe. De oplossing wordt nog een uur geroerd en de vluchtige materialen  
10 worden door strippen verwijderd, waardoor het N,O,O-tris-trifluoracetyl-derivaat overblijft. Dit wordt direkt bij 500 cm<sup>3</sup> methanol gevoegd, waarna men enige minuten waterstofchloridegas erdoorheen laat borrelen. Het reactiemengsel wordt 2 uur geroerd, waarna het oplosmiddel door strippen wordt verwijderd, waardoor 7,8-dihydroxy-  
15 1-(2'-thiënyl)-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine overblijft.

#### VOORBEELD XVI

Droog dimethylformamide (50 cm<sup>3</sup>) wordt viermaal gedesoxygeneerd door vacuum te trekken en de geëvacueerde kolf  
20 weer met argon te vullen. Men voegt 5 g 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine toe dat oplost terwijl de oplossing nogmaals wordt gedesoxygeneerd. Men voegt 5,3 g methyleenchloride, 5 g kaliumcarbonaat en 0,13 g koperoxyde toe, waarna de oplossing voor de laatste keer wordt  
25 gedesoxygeneerd. Het reactiemengsel wordt 2 uur onder argon op 150° verhit.

Het wordt opgewerkt door het onder roeren in 2 liter ijswater te gieten. De waterhoudende suspensie wordt viermaal met 300 - 400 cm<sup>3</sup> ether geëxtraheerd, waarna de ether nog eens  
30 driemaal met 1,5 liter water wordt geëxtraheerd. De ether wordt gedroogd en ingedampt. Het residu wordt in chloroform opgelost en aan chromatografie op silicagel onderworpen, hetgeen 7,8-methyleendioxy-1-(2'-thiënyl)-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-

tetrahydro-1H-3-benzazepine oplevert.

#### VOORBEELD XVII

Een suspensie van 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide (3,4 g) in methanol (40 cm<sup>3</sup>) laat men met 2,5 g 2,3-dichloor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in methanol 1 uur bij 0° reageren. Het 1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7,8-dion hydrobromide wordt door filtreren verzameld en met ether uitgewassen. Het dionhydrobromidezout wordt bij een overmaat methyl mercaptan in methanol gevoegd. De oplossing wordt na 1 uur ingedampt, waardoor een residu van de 6-methylthio- en 9-methylthio-isomeren wordt verkregen. Door scheiding op een kolom silicagel verkrijgt men 6-methylthio-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromidezout.

Op soortgelijke wijze worden de 6-methylthio-3'-thiënyl- en 2'-furylcongeneren bereid.

#### VOORBEELD XVIII

Men loste 5,5 gram (18 mmol) 7,8-dimethoxy-1-(5'-methyl-2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in 120 cm<sup>3</sup> ethylformiaat op en liet dit 24 uur onder terugvloeiokoeling koken. Nadat 50 cm<sup>3</sup> ethylether was toegevoegd, werd het reactiemengsel driemaal met 30 cm<sup>3</sup> 3N waterstofchloridezuur, tweemaal met 20 cm<sup>3</sup> 5% natriumbicarbonaat en vervolgens met een zoutoplossing uitgewassen. Nadat boven natriumsulfaat was gedroogd en het droogmiddel was verwijderd, werd het oplosmiddel verdampt, hetgeen 4,8 g van het oliehoudende N-formylderivaat opleverde.

#### VOORBEELD XIX

Men voegde aan 120 cm<sup>3</sup> ethylether onder argon 2,15 g lithiaaluminiumhydride en vervolgens 4,7 g (14,2 mmol) van het N-formylderivaat in 80 cm<sup>3</sup> benzeen toe. De verkregen suspensie werd zachtjes 5 uur onder terugvloeiokoeling gekookt. Vervolgens werd afgekoeld en werd de overmaat hydride door achtereenvolgens

5 toevoegen van 6 cm<sup>3</sup> methanol in 25cm<sup>3</sup> ether, 2,15 cm<sup>3</sup> water,  
 2,15 cm<sup>3</sup> 10% 's alkali en 6,45 cm<sup>3</sup> water ontleed. Het verkregen  
 vaste materiaal werd door filtreren verwijderd. Het filtraat  
 werd tot een olie ingedampt, die in ethylacetaat werd opgenomen  
 10 en grondig met 3N waterstofchloridezuur geëxtraheerd. De zure  
 extracten werden samengevoegd, met ether uitgewassen, tot pH 8  
 basisch gemaakt en grondig met ethylacetaat geëxtraheerd. De  
 organische extracten werden samengevoegd en boven waterdrijf-  
 natriumcarbonaat gedroogd. Door het droogmiddel en het oplosmiddel  
 te verwijderen verkreeg men 3,6 g 1-(5'-methyl-2-thiënyl)-3-  
 methyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine.

15 Dit werd in methanol opgelost waarna men etherisch  
 waterstofchloride toevoegde. De oplossing werd onder verminderde  
 druk drooggestript, hetgeen 7,8-dimethoxy-1-(5'-methyl-2'-  
 thiënyl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine opleverde  
 dat uit methanol-ethylacetaat hydrochloride werd herkristalliseerd.  
 (Smp. 227-8°).

20 Door de 1-(2'-thiënyl), 1-(3'-thiënyl)- of 1-(2'-furyl)-  
 congenen in de werkwijzen van de voorbeelden XIX - XX door  
 voor de hand liggende variaties te vervangen verkrijgt men  
 7,8-dimethoxy-1-(2'-thiënyl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-  
 benzazepine hydrochloride, 7,8-dimethoxy-1-(3'-thiënyl)-3-methyl-  
 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride of 7,8-  
 dimethoxy-1-(2'-furyl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-  
 25 benzazepine hemifumaraat. Wanneer men de ethers op bovenbeschreven  
 wijze splitst verkrijgt men de drie dihydroxy-congeneren.

#### VOORBEELD XX

30 Wanneer men het dion hydrobromidezout met waterdrijf-  
 waterstofbromide in methyleenchloride of met verdund waterstof-  
 bromidezuur behandelt verkrijgt men 6-broom-1-(2'-thiënyl)-  
 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromidezout. Op gelijke  
 wijze bereidt men de 6-broom-1-(5'-methyl-2'-thiënyl)-, 6-broom-  
 1-(2'-furyl)-, 6-broom-3'-thiënylanaloga.

	<u>Bestanddelen</u>	<u>Mg per capsule</u>
	7,8-Dihydroxy-1-(5'-methyl-2'-thiënyl)- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (als zuuradditiezout)	125 (vrije base)
5	Magnesiumstearaat	2
	Lactose	200

Bovengenoemde bestanddelen worden grondig met elkaar vermengd en naar harde gelatinecapsules overgebracht. Deze capsules worden oraal 1 - 5 maal per dag aan te behandelen patiënten toegediend voor het opwekken van dopaminergische activiteit.

#### VOORBEELD XXI

	<u>Bestanddelen</u>	<u>Mg per tablet</u>
15	7,8-Dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (als zuuradditiezout)	200 (vrije base)
	Maismeel	30
	Polyvinylpyrrolidon	12
	Maismeel	16
20	Magnesiumstearaat	3

De beide eerste bestanddelen worden grondig met elkaar vermengd en gegraneleerd. De verkregen granules worden gedroogd, met het resterende zetmeel en magnesiumstearaat vermengd en tot tabletten geperst.

De aldus bereide capsules of tabletten worden oraal toegediend aan mens of dier waarbij stimulering van hetzij de perifere of centrale dopaminereceptoren nodig is voor het verlagen van de bloeddruk of voor het behandelen van de symptomen van de ziekte van Parkinson, binnen bovengenoemde doseringen.

Eveneens kunnen andere verbindingen met de formule (1) en karakteristieke voorbeelden daarvan op dezelfde wijze worden verwerkt, waardoor farmaceutische preparaten worden verkregen die op grond van de chemische eigenschappen en daaraan verbonden biologische activiteit volgens de beschreven proefmethodes volgens de uitvinding kunnen worden gebruikt.

Een ondergroep verbindingen binnen de groep met de formule (1) bestaat uit verbindingen, waarin:

- R fenethyl, benzyl, lager alkyl met 1-5 C-atomen, hydroxyethyl of lager alkenyl met 3-5 C-atomen is;
- 5  $R_1$  waterstof, halogeen, trifluormethyl, lager alkylthio, trifluormethylthio, methyl of methoxy is;
- $R_2$  en  $R_3$  elk waterstof, lager alkyl met 1-5 C-atomen, lager alkanoyl met 2-5 C-atomen of, samen, methyleen of ethyleen zijn;
- 10  $R_4$  waterstof, halogeen of methyl is; en
- X -O- of -S- is.

In deze ondergroep zijn bijzondere verbindingen die waarin R methyl of allyl is;  $R_1$  waterstof, chloor, broom of methylthio is;  $R_2$  en  $R_3$  gelijk en waterstof, methyl of acetyl zijn;

15  $R_4$  waterstof of 5'-methyl en X -S- is.

De verbindingen van bovengenoemde ondergroep hebben een bijzonder nuttige bloeddrukverlagende activiteit, daar zij arteriële hypotensie en daarmee geëerd gaande bradycardie veroorzaken. Deze activiteit wordt aangetoond bij verdoofde ratten met spontaan verhoogde bloeddruk (SHR). Bij deze farmacologische methode worden volwaaesen mannelijke SHR met een gewicht van ongeveer 350 - 400 g met pentobarbitalnatrium (65 mg/kg i.p.) verdoofd. De trachea wordt van een canule voorzien en men laat de ratten spontaan ademen. Van een van een canule voorziene halsslagader wordt de pulsatiele arteriële bloeddruk d.m.v. een Stathamrichting (P23AA) gemeten. De gemiddelde arteriële bloeddruk wordt als diastolische bloeddruk plus 1/3 polsdruk berekend. De hartslag wordt door middel van een cardiometer die door de systolische bloeddruk wordt aangezet bewaakt. De

25 fasische arteriële bloeddruk en de hartslag worden d.m.v. een oscillograaf met meerdere kanalen geregistreerd. Oplossingen van het geneesmiddel worden via een van een canule voorziene staartader toegediend. Men laat ongeveer 10 minuten na het toedienen verstrijken om het preparaat te laten equilibreren. Hierna worden

30 de direkt meetbare parameters bepaald. Vervolgens wordt elke rat

35

een aanvangsdoses van 1 mcg/kg van de proefverbinding toegediend. De arteriële-bloeddruk- en hartslagresponses worden geregistreerd en als absolute verandering van de respectieve vergelijkings-  
 waarde, die vlak vóór het inspuiten was vastgesteld, uitgedrukt.

- 5 Deze opeenvolgende handelingen worden met tussenpozen van ongeveer 5 - 10 minuten herhaald, waarbij de doseringen van de proefverbinding hoger worden, totdat elke rat afzonderlijke doses van 1, 3, 10, 30, 100, 300 en 1000 mcg/kg heeft ontvangen.

- 10 In onderstaande tabel worden de responses van de gemiddelde arteriële bloeddruk en hartslag die bij de verdoofde SHR volgens bovenbeschreven methode worden teweeggebracht bij i.v. toediening aan drie ratten van 7,8-dimethoxy-3-methyl-4-(5'-methyl-2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in de  
 15 base) vermeld.

Verandering van de gemid. bloeddruk (mmHg)

1 mcg/ kg	3 mcg/ kg	10 mcg/ kg	30 mcg/ kg	100 mcg/ kg	300 mcg/ kg	1000mcg/ kg
+5,6 $\pm$ 1,3	+10,0 $\pm$ 1,1	+7,3 $\pm$ 1,7	-21,6 $\pm$ 11,3	-88,0 $\pm$ 7,9	-75,0 $\pm$ 7,2	-67,2 $\pm$ 4,4

- 20 Verandering van de hartslag (slagen/minuut)

1 mcg/ kg	3 mcg/ kg	10 mcg/ kg	30 mcg/ kg	100 mcg/ kg	300 mcg/ kg	1000 mcg/ kg
-4,6 $\pm$ 1,7	-1,0 $\pm$ 1,5	-0,6 $\pm$ 2,8	-73,6 $\pm$ 25,4	-174 $\pm$ 29,7	-144 $\pm$ 20,8	-98 $\pm$ 25,2

- 25 De verbinding bracht dus gemiddelde maximale veranderingen van de arteriële bloeddruk van -88 mmHg en van de hartslag van -174 slagen/minuut teweeg, waarbij de van de dosis afhankelijke bloeddrukverlaging bij 30 - 1000 mcg/kg en bradycardia over de gehele doseringsreeks plaatsvond.

7807819

# C o n c l u s i e s

1.           Verbinding met de formule (1), met het kenmerk, dat  
R   waterstof, benzyl, fenethyl, lager alkanoyl met  
          1-5 C-atomen, lager alkyl met 1-5 C-atomen, hydroxy-  
          ethyl of lager alkenyl met 3-5 C-atomen is;
- 5           R<sub>1</sub> waterstof, halogeen, trifluormethyl, methylthio,  
          trifluormethylthio, methyl of methoxy is;
- R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> elk waterstof, lager alkyl met 1-5 C-atomen,  
          lager alkanoyl met 2-5 C-atomen, of samen, methyleen  
          of ethyleen is;
- 10          R<sub>4</sub> waterstof, halogeen, cyanomethyl, methyl of carbo-  
          methoxy is; en
- X   -O- of -S- is;

of de farmaceutisch aanvaardbare niet-giftige zouten daarvan.

2.           Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat
- 15          X -S- en R methyl is.

3.           Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat  
R methyl is, R<sub>1</sub> waterstof is, R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> beide methyl zijn, R<sub>4</sub>  
waterstof of methyl en X -S- is.

4.           Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat R<sub>4</sub>
- 20          5'-methyl en X -S- is en de thiënylring bij 2' is aangehecht.

5.           Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat  
het zout het hydrochloride is.

6.           Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat  
R methyl is en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> en R<sub>4</sub> waterstof zijn.

- 25          7.           Verbinding volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat  
op de 2'-plaatte een thiënylring is aangehecht.

8.           Verbinding volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de  
thiënylring op de 3'-plaatte is aangehecht.

9.           Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat
- 30          R methyl en X -O- is.

10.          Farmaceutisch preparaat met dopaminergische of bloed-  
drukverlagende activiteit, met het kenmerk, dat dit een doelmatige  
en niet-giftige hoeveelheid van een verbinding volgens conclusie 1  
en een excipiëns hiervoor omvat.



11. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding met de formule (1), met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule (4) waarin R lager alkyl, benzyl of fenethyl is,  $R_1$  waterstof, halogeen, trifluormethyl, methylthio, trifluormethylthio, methyl of methoxy is; en  $R_2$  en  $R_3$  lager alkyl en samen methyleen of ethyleen zijn; bij aanwezigheid van tenminste één equivalent van een zure katalysator, met een verbinding met de formule (5), waarin  $R_4$  waterstof, halogeen, methyl, cyanomethyl of carbomethoxy is, laat reageren, waarna naar keus volgens in de techniek bekende methodes N-alkylering, O-dealkylering of alkylering en zoutvorming plaatsvindt.

12. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat R methyl en X -S- is.

13. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat R methyl is,  $R_1$  waterstof is,  $R_2$  en  $R_3$  methyl zijn,  $R_4$  5'-methyl is, X -S- is en de thiënylring op de 2'-plaats is aangehecht.

14. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat een niet-giftig zout wordt gevormd.

15. Werkwijze volgens conclusie 14, met het kenmerk, dat het hydrochloride- of methaansulfonaatzout wordt gevormd.

16. Verbinding met de formule (4), met het kenmerk, dat R waterstof, lager alkyl, benzyl of fenethyl is,  $R_1$  waterstof, halogeen, trifluormethyl, methylthio, trifluormethylthio, methyl of methoxy is; en  $R_2$  en  $R_3$  lager alkyl en samen methyleen of ethyleen zijn; en de zuuradditieozouten daarvan.

17. Verbinding volgens conclusie 16, met het kenmerk, dat  $R_2$  en  $R_3$  methyl zijn en R methyl, benzyl of waterstof is.

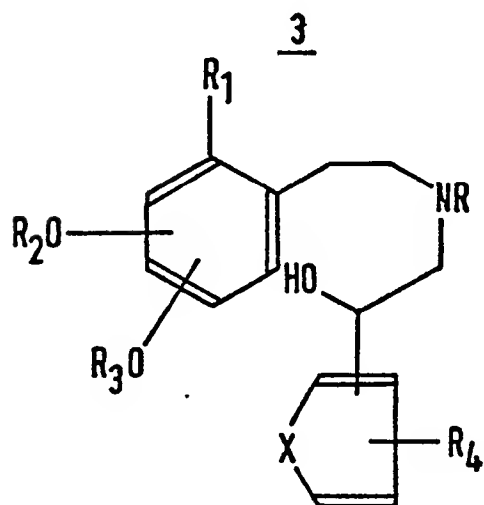
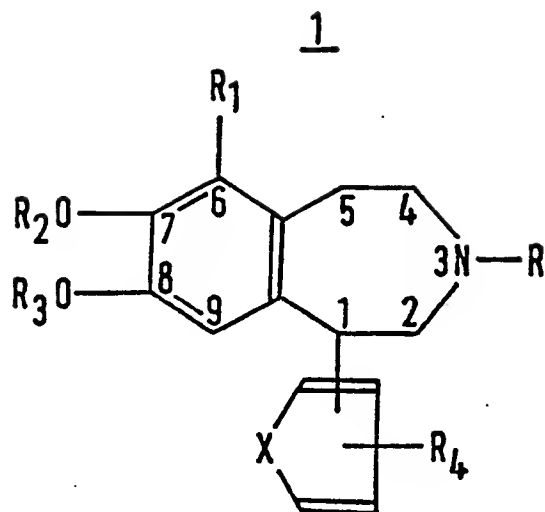
18. Verbinding volgens conclusie 16, met het kenmerk, dat R methyl is,  $R_1$  waterstof is en  $R_2$  en  $R_3$  beide methyl zijn.

19. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch preparaat met dopaminergische en bloeddrukverlagende activiteit, met het kenmerk, dat men een volgens conclusies 11 t/m 15 bereide verbinding in voor geneeskundige doeleinden geschikte vorm brengt.

20. Gevormde preparaten, zoals tabletten, capsules e.d., verkregen volgens conclusie 19.



7807819



REACTIESCHEMA A

